



Influencia del rofecoxib en los niveles de pg-e2 e il-1 β , el movimiento dentario y el dolor durante la retracción de caninos

Angela María Gómez¹, María Adelaida Valencia¹, Diego Alejandro Marín¹, Jaime Andrés Agudelo², Emery Alvarez³, María Eugenia Medina⁴

Resumen

El propósito de este estudio fue comparar la cantidad de movimiento dentario, el dolor y los niveles de Interleuquina 1b y prostaglandina E2 en el fluido crevicular durante la retracción de caninos superiores en pacientes con y sin ingesta de un AINE específico para la COX-2 (Rofecoxib). Se evaluaron diez pacientes mayores de 18 años, divididos en dos grupos, un grupo experimental de cinco pacientes, quienes dos días antes de iniciar la activación del sistema de retracción, tomaron Rofecoxib y un grupo control, de cinco pacientes que en el mismo periodo tomaron un placebo. En total se realizaron tres activaciones y tres tomas del medicamento, cada mes durante tres meses. Se tomaron muestras de fluido crevicular a nivel de los caninos superiores, dos días después de ingerido el medicamento y antes de activar el sistema, a la primera, las 24 y 48 horas después de la activación. El movimiento dentario se midió en modelos dentales a los tres meses de iniciada la retracción y el dolor fue evaluado por medio de una escala análoga de dolor. Los niveles de IL-1b y PgE2 no mostraron diferencias significativas entre el grupo control y el experimental en ninguno de los tiempos de medición y tampoco al comparar ambos grupos. El movimiento dentario promedio y el nivel de dolor en el grupo experimental fue menor que en el control, sin embargo esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p > 0.05$). Se concluyó que el Rofecoxib no tuvo influencia en el movimiento dentario, el dolor ni en los niveles de IL-1b y PgE2 en los pacientes que participaron en este estudio. **Palabras clave:** Interleuquina 1b, Prostaglandina E2, Movimiento dentario, dolor, retracción de caninos.

Abstract

The purpose of this study was to compare the amount of orthodontic tooth movement, pain intensity and Prostaglandin E2 (PgE2) and Interleukin 1b (IL-1b) levels in the gingival crevicular fluid during superior canines retraction in patients with and without the ingestion of a COX-2 specific NSAID. The study included ten patients over eighteen years, divided in two groups: an experimental group with five patients who ingested Rofecoxib two days before the activation of a five ounces nitinol coil spring to retract superior canines and a control group with five patients who ingested a placebo in the same way. There were three activations and three drug ingestions each month for three months. The gingival Crevicular fluid was sampled at the canines before the first activation and at 1, 24 and 48 hours. PgE2 and IL-1b levels were determined by ELISA assays, dental movement was measured in cast models after three months of beginning canine retraction and pain intensity was evaluated by means of a pain analog scale. **Results indicated:** There were no significant differences in PgE2 and IL-1b levels between the experimental and control group in any of measured times and neither at comparing both groups. Dental movement average and pain intensity in experimental group was less than in control group, but this difference was not significant. In conclusion, there was no influence of Rofecoxib on dental movement, pain intensity, and PgE2 and IL-1b levels of patients that participated in this study. **Key words:** Interleukin 1b, Prostaglandin E2, dental movement, pain, canine retraction.

Introducción

Estudios previos¹⁻³ han mostrado signos de reacción inflamatoria aguda en los primeros

días del movimiento dentario posterior a la activación de los aparatos ortodóncicos; estas reacciones involucran liberación de prostaglandinas, Interleuquina 1 β (IL-1 β),

¹ Ortodoncistas CES.

² Ortodoncista Univesidad de Antioquia, Docente Posgrado Ortodoncia y Odontopediatría.

³ Odontopediatra CES, director posgrado Odontopediatría CES

⁴ Bacterióloga U de A, Docente facultad de Medicina U de A

aminas vasoactivas y de neuropéptidos⁴, implican también presencia de mastocitos, aumento de AMP cíclico y cambios vasculares, entre otros efectos. Dichos mediadores interactúan con las células óseas activando el remodelado óseo y el posterior movimiento dentario⁵⁻⁹. Se ha observado que estas reacciones inflamatorias agudas producen malestar en el paciente inmediatamente después de la activación de los aparatos ortodóncicos¹⁰ y que pueden ser un factor desencadenante de la reabsorción radicular¹¹.

Para contrarrestar el malestar producido durante el movimiento dentario ortodóncico se han utilizado analgésicos. Sin embargo investigadores como Chumbley¹², Mohammed⁶, Kehoe¹³ y Yamasaki¹⁴ han relacionado la ingesta de Analgésicos Anti-inflamatorios No Esteroideos (AINES) en animales, con la disminución del movimiento dentario, basados en el argumento que estos inhiben la producción de prostaglandinas, uno de los mediadores de la activación de la remodelación. Por el contrario Sandy y Harris⁷ y Wong y col.¹⁵ encontraron que el uso de antiinflamatorios en animales no disminuía significativamente el movimiento dentario, a pesar de disminuir los osteoclastos y las prostaglandinas, respectivamente. Es importante enfatizar que las dosis utilizadas en los estudios mencionados son más altas que las dosis terapéuticas, por lo tanto se ha sugerido¹ la realización de estudios con dosis adecuadas de AINES para evaluar el verdadero efecto sobre la rata de movimiento dentario y los mediadores químicos involucrados en él.

Estudios en humanos que relacionen los efectos de la inhibición de prostaglandinas e interleuquinas por AINES y su efecto sobre la rata de movimiento dentario son muy pocos. En un estudio realizado por Moncada y col.¹⁶ con dosis terapéuticas de Nabumetona, en humanos a los que se les realizó un movimiento de intrusión, encontraron que la disminución del movimiento dentario era estadísticamente significativo, pero la significancia clínica era poca debido a que la diferencia entre el grupo control y el experimental fue sólo de 0.3 mm. Estos autores también encontraron una disminución significativa del dolor y de las superficies de reabsorción radicular en el grupo al que se le administró la Nabumetona¹⁶.

En cuanto al efecto de los AINES sobre las interleuquinas, es muy poco lo que se conoce. En un estudio in vitro realizado por Saito y col.¹⁷ se encontró

que la Indometacina aumentó los niveles de interleukina 1 Beta en células de ligamento periodontal humano, pero no se reportó su efecto in vivo, ni se dio una explicación sobre la razón del aumento.

Uno de los movimientos más comúnmente realizados durante el tratamiento ortodóncico es la retracción de caninos, movimiento que implica aplicar una fuerza considerablemente alta (125-150 gramos), que genera liberación o aumento de los niveles de prostaglandina E2 (PgE2) e IL-1 α en el fluido crevicular gingival, según lo reportado por Grieve y col. en una muestra de 10 pacientes bajo tratamiento ortodóncico¹. Tanto estos autores como Griffiths¹⁸ concuerdan en que la medición de estos mediadores en fluido crevicular es una forma no invasiva de observar su comportamiento en humanos.

La utilización de Rofecoxib, un AINE específico de la Cicloxigenasa 2 (COX-2), y su efecto sobre el movimiento ortodóncico, el dolor y los niveles de PgE2 e IL-1 α en fluido crevicular gingival en humanos, no ha sido estudiada. Como inhibidor específico de la COX-2, El Rofecoxib disminuye los efectos secundarios adversos de los AINES convencionales: irritación de la mucosa gástrica, efectos antiplaquetarios y nefrotoxicidad. Este estudio midió el efecto de este AINE en dosis terapéuticas recomendadas, sobre el nivel de prostaglandina (PgE2) e interleukina 1 Beta (IL-1 α) en el fluido crevicular, como también su efecto en la cantidad de movimiento durante la retracción ortodóncica de caninos en humanos. Si este anti-inflamatorio a pesar de disminuir el nivel de prostaglandina E2 y aumentar el de interleukina 1 Beta¹⁷, no inhibe significativamente el movimiento dentario y disminuye las molestias causadas, sería una buena alternativa para brindar mayor comodidad a los pacientes durante el tratamiento ortodóncico.

Materiales y Métodos

Se realizó un estudio experimental, triple ciego. Con una muestra por conveniencia de 10 pacientes. Aleatoriamente se conformaron dos grupos de cinco personas, uno que ingirió Rofecoxib (Grupo experimental) y otro que ingirió el placebo (Grupo control). La distribución por sexo fue de cuatro hombres y seis mujeres entre 18 y 35 años (promedio 26).

Los criterios de inclusión fueron: edad entre 18 y 35 años, indicación de exodoncia de primeros premolares superiores, retracción de caninos mayor de tres milímetros, buena salud general, sin ningún compromiso sistémico, buena salud periodontal certificada por un sondaje no mayor a tres milímetros y sin evidencia radiográfica de pérdida ósea, no uso anti-inflamatorios un mes antes de iniciado el estudio y no ingesta de Methotrexato, Rifampicina, Warfarina, e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina por ser medicamentos que se han asociado a interacciones medicamentosas con el Rofecoxib.³⁹

Para reducir al máximo cualquier evento inflamatorio, provocado por el movimiento dentario inicial, se esperaron aproximadamente 45 días después de finalizada la fase de alineación y nivelación. Durante estos 45 días, como control de placa adicional, los pacientes realizaron enjuagues con ½ onza de gluconato de clorhexidina al 0.2%, dos veces al día durante 6 días.

Al día siguiente de haber terminado los enjuagues con clorhexidina y dos días antes de la activación, se prescribió la primera dosis de Rofecoxib y del placebo (sustancia compuesta de celulosa cristalina sin principios activos, con las mismas características de empaque, textura, peso y forma del Rofecoxib). La prescripción se hizo por siete días, los dos primeros días la dosis fue de 50 mg al día y de 25 mg, los siguientes cinco días. Según el laboratorio Merk Sharp & Dohme (propietario del genérico), el Rofecoxib tiene una vida media de 24 horas y alcanza su concentración máxima después de dos días, con dosis únicas diarias de 50 mg, razón por la cual las muestras de fluido crevicular se tomaron siempre dos días después de tomar el medicamento o el placebo. Este esquema de administración del Rofecoxib se aplicó durante tres meses consecutivos. Para efectos de la valoración del movimiento dentario, se tomaron modelos de estudio iniciales, el mismo día en que se administró la primera dosis de Rofecoxib y placebo y al final de los tres meses de observación.

Medición de los niveles de PgE2 e IL-1 α : Luego de dos días de haber administrado el medicamento y antes de activar el sistema ortodóncico, se tomó la primera muestra de fluido crevicular, el cual re-

veló los niveles de PgE2 e IL-1 α antes de ejercer la fuerza mecánica. **(foto 1).** La recolección del fluido crevicular se hizo por medio de tirillas de papel (perio-paper PRO FLOW Amityville New York), a una temperatura ambiente y el campo operatorio aislado con rollos de algodón.



Foto 1. Toma del fluido crevicular con las tirillas de papel

En 9 de los 10 pacientes se obtuvo fluido crevicular de ambos caninos superiores y en un paciente sólo del canino derecho, debido a que por indicaciones del tratamiento, sólo este diente fue distalizado. Se utilizaron ocho tirillas de papel en cada paciente con el objetivo de conseguir aproximadamente 2 microlitros de fluido crevicular. Un milímetro de cada tirilla fue introducido en el surco gingival así: 4 tirillas en el canino superior derecho, en las superficies vestibular, palatina, distal y mesial. Cada tirilla se dejó dentro del surco por un espacio de 30 segundos con intervalos de un minuto y luego se repitió el mismo procedimiento en el canino superior izquierdo. Una vez obtenida la primera toma de fluido crevicular con tirillas de papel se activó el sistema de retracción. Una hora después se obtuvo la segunda toma de fluido crevicular, la tercera toma a las 24 horas y la cuarta toma se realizó a las 48 horas.

Una vez retirada cada tirilla del surco gingival del canino, era llevada al Periotron 8000 (PRO FLOW Amityville New York), el cual medía el volumen del fluido extraído del surco **(foto 2)**. La medida del volumen se daba primero en unidades Periotron, las cuales se convertían después en microlitros mediante el software anexo (MLCONVERT).

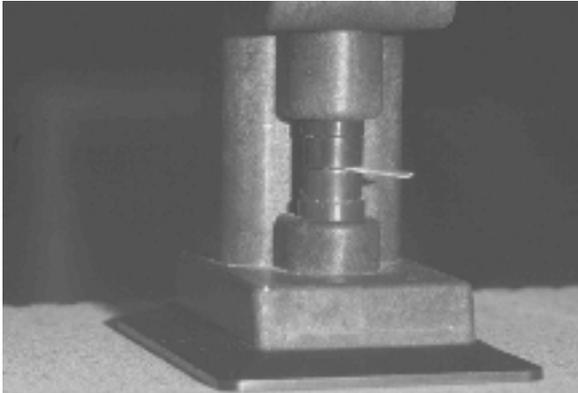


Foto 2. Tirilla de papel en sensores de Periotron 8000

Una vez medido el volumen del fluido crevicular en el Periotron 8000, la tirilla era introducida en un vial con 1000 microlitros de Buffer (95% de fosfato salino a un pH de 7.2 a 7.4 y 5% de suero bovino fetal). Este mismo procedimiento se realizó con cada tirilla, hasta que finalmente cada vial contenía las ocho tirillas de cada paciente en cada tiempo de medición. Una vez completo el vial se realizaba la centrifugación durante 15 minutos a 3000 gravedades y a 4° centígrados y posteriormente eran separados en viales diferentes para la posterior medición de niveles de PgE2 y de IL-1 β . El almacenamiento se realizó en un congelador -70°C, mientras se recolectaba la muestra completa de los 10 pacientes.

Para la cuantificación de los niveles de PgE2 y de IL-1 β se realizaron las pruebas de ELISA en muestras por duplicado utilizando Kits de alta sensibilidad de la marca R&D Systems, Inc Minneapolis, U.S.A.®

Medición del Movimiento Dentario: La retracción de caninos se realizó después de 45 días de terminada la fase de alineación y nivelación, por medio de técnica friccional usando como arco base un alambre de 0.016 x 0.016 pulgadas de acero inoxidable. Para la retracción se utilizó un resorte abierto de Nitinol (Ormco®) introducido en el arco de alambre entre lateral y canino, previamente calibrado con un dinamómetro (ETM de 16 oz.) de modo

que a la máxima compresión del segmento de resorte cortado, entregara una fuerza de 5 onzas, por medio de una ligadura que iba desde el extremo mesial del resorte hasta el segundo bicúspide que estaba ligado al primer molar como unidad de anclaje.

Se realizaron activaciones cada mes (dos días después de suministrado el Rofecoxib o el placebo). En total se completaron tres activaciones.

La medición de la rata de movimiento dentario se hizo con el método utilizado por Lotzof, L, Fine, H y Cisneros, G¹⁹. debido a que las rugas palatinas son una estructura estable que permite la coincidencia exacta del botón de acrílico del modelo inicial al modelo final. (Foto 3 y 4). A todos los pacientes se les confeccionó un botón palatino sobre el modelo inicial, con la extensión de alambre 0.016 x 0.022 el cual iba a la punta de la cúspide del canino, luego se pasaba el botón al modelo final y por medio de un calibrador digital (Mitutoyo Inc Tokio) se midió la distancia entre la punta de la cúspide y la punta del alambre.

Método de medición del error: Para evaluar la variabilidad intra-observador se midió la cantidad de movimiento en 10 caninos y en dos momentos diferentes (de manera ciega). Para comparar los valores obtenidos se utilizó el Coeficiente de Correlación Intra-clase que arrojó un valor de 0.994 (0.977 – 0.998) con lo que se puede concluir que hubo una concordancia “muy buena” entre las dos mediciones.



Foto 3. Modelo Inicial. Alambre 0.016" x 0.022" de acero inoxidable sobre la punta de la cúspide del canino a retraer

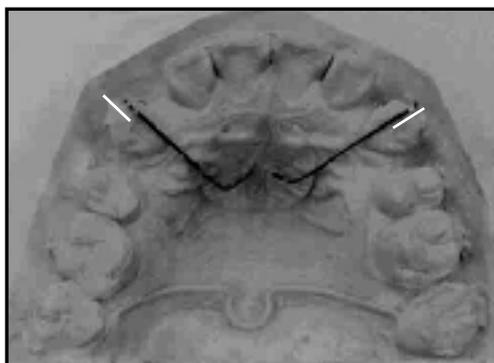


Foto 4. Modelo Final. Se coloca el mismo aditamento del modelo inicial y se mide la distancia entre la punta de la cúspide del canino distalizado y la punta del alambre.

Medición de dolor: El dolor se evaluó por medio de la Escala Visual Análoga. A cada paciente se le entregó la escala en la cual debía marcar con valores entre 0 y 10, la intensidad del dolor que había sentido durante cada uno de los primeros cinco días después de activado el sistema ortodóncico y cada mes hasta cumplirse la segunda reactivación.

Resultados

Para la medición del movimiento dentario y la variable dolor, se excluyó uno de los cinco pacientes del grupo control. Los pacientes cumplieron con todos los criterios de inclusión y parámetros clínicos de salud gingival y periodontal. No hubo evidencia radiográfica de pérdida ósea al inicio del estudio, el sangrado gingival fue mínimo y el sondaje periodontal no fue mayor de 3 milímetros durante los tres meses que duró el estudio.

Niveles de Interleuquina-1 α : No hubo diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$) en los niveles de IL-1 α en cada periodo de medición, en el grupo experimental y en el grupo control, después de activar el sistema de retracción. Las desviaciones estándar en todos los promedios fueron muy

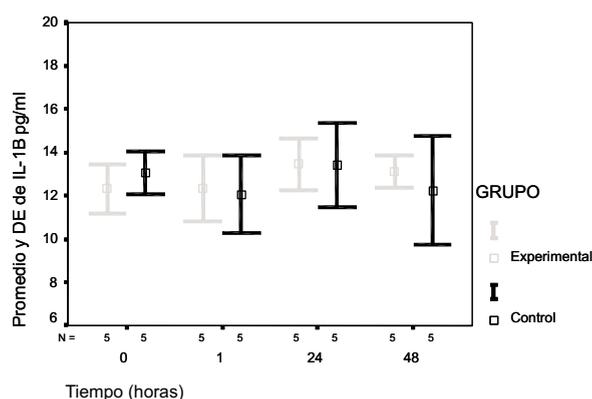
bajas lo cual indica que hay muy poca variación inter-individual. (Tabla 1).

Tiempo	Niveles de IL-1B (Grupo experimental) n=5		Niveles de IL-1B (Grupo control) n=5		p
	Promedio (Pg/ml)**	V.M.M *	Promedio (Pg/ml)**	V.M.M *	
Hora 0	12.32 \pm 1.12	10.70-13.50	13.06 \pm 1.01	11.90-14.20	0.30
1 hora	12.34 \pm 1.50	9.90-13.80	12.06 \pm 1.79	8.90-13.30	0.79
24 horas	13.46 \pm 1.20	11.50-14.60	13.42 \pm 1.96	10.20-15.00	0.96
48 horas	13.12 \pm 0.74	12.50-14.30	12.24 \pm 2.51	7.90-14.40	0.47
	p= 0.34		p=0.63		

* Valores mínimo y máximo
** Picogramos por mililitro

Tabla 1. Niveles de IL-1B en los 10 pacientes evaluados

El promedio, desviación estándar y valores máximos y mínimos para la IL-1 α del grupo experimental y del control se pueden consultar en la tabla 1. Las diferencias entre ambos grupos no fueron significativas ($p > 0.05$). El pico máximo del nivel de IL α se produjo a las 24 horas siendo muy similar en ambos grupos (**Gráfica 1**).



Gráfica 1. Comportamiento de los niveles de IL-1B en los grupos control y experimental

Los niveles de IL-1 α en todos los pacientes del estudio mostraron una tendencia muy similar en su comportamiento a través de los diferentes tiem-

pos, con excepción de dos pacientes que mostraron un aumento en los niveles a las 48 horas, a diferencia del resto de la muestra que reveló una disminución. Esto sugiere que el comportamiento de esta citoquina esta sujeto a la variabilidad individual.

Niveles de Prostaglandina E2: No hubo diferencias estadísticamente significativas, ($p > 0.05$) en el grupo experimental ni en el grupo control, en ninguno de los periodos de medición. La desviación estándar de este mediador químico tuvo valores muy altos para todos los tiempos y en ambos grupos, esto sugiere un comportamiento muy irregular de la PgE2 durante el movimiento ortodóncico ya sea con o sin el anti-inflamatorio. (Tabla 2).

Tiempo	Niveles de PgE2 (Grupo experimental) n=5		Niveles de PgE2 (Grupo control) n=5		p
	Promedio (Pg/ml)**	V.M.M *	Promedio (Pg/ml)**	V.M.M *	
Hora 0	64.53±24.92	35.72-92.01	84.08±87.96	30.526-240.18	0.64
1 hora	67.52±38.01	29.07-123.36	110.53±61.13	27.48-193.30	0.21
24 horas	75.40±26.85	42.41-105.70	49.31±22.37	28.96-83.65	0.13
48 horas	91.46±43.16	52.63-147.86	91.65±30.92	39.97-121.00	0.47
	p= 0.60		P=0.41		

* Valores mínimo y máximo
 ** Picogramos por mililitro

Tabla 2. Niveles de PgE2 en los diez pacientes evaluados

El promedio, desviación estándar y valores máximos y mínimos para la PgE2 del grupo experimental y control se pueden consultar en la tabla 2. Al comparar ambos grupos (experimental y control) no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$) en los valores de esta variable. (Tabla 2).

Los niveles promedio de PgE2 presentaron un aumento progresivo, obteniendo el pico máximo a las 48 horas. Este comportamiento es similar al encontrado por autores como Grieve y col¹. Por el contrario los niveles de PgE2 del grupo control fueron muy diferentes a lo reportado en otros estudios. (Gráfico 2)

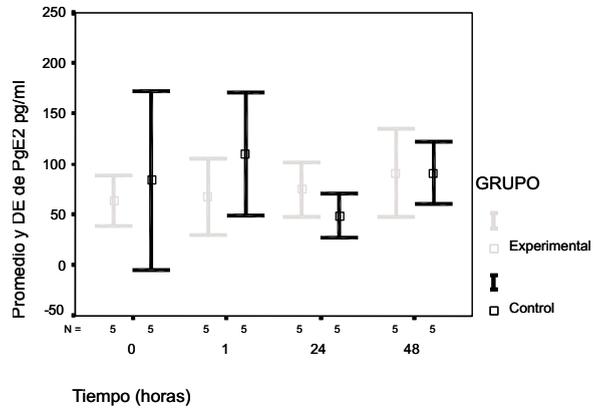


Gráfico 2. Comportamiento de los niveles de PgE2 en los grupos control y experimental

Al analizar las curvas de cada paciente del grupo experimental, se observa que existió una gran variación entre los individuos y que solamente los pacientes 1 y 2 presentan un comportamiento similar a la curva promedio. En el grupo control, los pacientes 7, 8 y 9 presentaron curvas similares a pesar de tener rangos muy amplios, conservando la tendencia de la curva promedio.

Correlación entre los niveles de IL-1 α y de PgE2: No se encontró correlación entre los niveles de IL-1 α y PgE2 tanto en el grupo experimental ($r=0.393$) como en el grupo control ($r=0.068$). Sin embargo, en el grupo experimental se encontró que el pico máximo en el nivel de IL-1 α se dio a las 24 horas y el de PgE2, a las 48 horas. Esto podría sugerir que en este estudio hubo una estimulación de la IL-1 α sobre la liberación de PgE2 en los pacientes que tomaron el Rofecoxib.

Cantidad de movimiento dentario: No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el movimiento dentario entre el grupo control y el experimental ($p > 0.05$). Sin embargo el movimiento promedio fue menor en el grupo experimental que en el control. De acuerdo con los resultados encontrados en este estudio se podría sugerir que el Rofecoxib a dosis terapéuticas no tiene ninguna influencia sobre el movimiento dentario (Tabla 3). El paciente con mayor movimiento dental (canino derecho 3.5 mm e izquierdo 2.5 mm), pertenecía al grupo experimental, en el cual se esperaba que el movimiento fuera igual o menor que en el grupo control.

	No. Pacientes	No. Dientes	Promedio	V.M.M *
Grupo experimental	5	10	1.98±0.81	1.0-3.5
Grupo control	4	7	2.457±0.47	1.8-3.1

Tabla 3. Movimiento dentario en milímetros después de tres meses de retracción de caninos superiores.

***Valores máximo y mínimo**

El análisis individual muestra además de la variabilidad inter-individuo, una gran variabilidad intra-individuo, debido a que la mayoría de los pacientes del estudio presentaron un movimiento asimétrico de ambos caninos superiores, los cuales estaban utilizando el mismo sistema de retracción y con igual fuerza. En todos los pacientes, menos en el paciente 3 el canino superior derecho fue el que mayor cantidad de movimiento presentó.

Niveles de dolor: El nivel de dolor fue más bajo en el grupo experimental que en el grupo control para las tres activaciones realizadas, sin embargo la diferencia no fue significativa. Las desviaciones estándar en el grupo experimental fueron mayores que el valor promedio y en el grupo control estaban muy cercanas al valor promedio, lo que sugiere una gran variabilidad individual. (Tabla 4)

Grupo	Activación		Primera reactivación		Segunda reactivación	
	Promedio	V.M.M*	Promedio	V.M.M*	Promedio	V.M.M*
Experimental n=5	1.74 ± 1.82	0.0 - 5.0	2.24 2.50	0.0 - 6.0	1.42 1.61	0.0 - 4.0
Control n=4	2.40 ± 2.20	0.0 - 8.0	2.45 1.98	0.0 - 7.0	1.75 1.05	0.0 - 2.5
Valor p	0.27		0.76		0.43	

* Valores máximo y mínimo.

Tabla 4. Nivel de dolor durante las tres activaciones

El nivel promedio de dolor en ambos grupos del estudio estuvo dentro del rango de dolor leve según la Escala Visual Análoga.

Discusión

Niveles de PgE2 e IL-1 α : Los hallazgos encontrados con respecto a los niveles de IL-1 α y PgE2 no mostraron diferencias significativas entre el grupo control (placebo) y el experimental (Rofecoxib) en ninguno de los tiempos de medición. Además tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas en los valores entre los dos grupos (control y experimental), lo cual contradice las hipótesis planteadas en este estudio.

No se conocen estudios anteriores en los que se hayan evaluado los niveles de estos mediadores en humanos, bajo la influencia de un anti-inflamatorio a dosis terapéuticas ni tampoco de uno específico de la COX-2. Los estudios anteriores han sido realizados en animales como curies¹³ y gatos¹⁷ y con metodologías diferentes a la realizada en esta investigación. Kehoe y col en 1996¹³ realizaron un estudio en 40 curies a los cuales se les aplicó una fuerza mecánica para producir movimiento dentario con el fin de comparar los efectos del Ibuprofén, el Acetaminofén y el Misoprostol (análogo sintético de la PgE1), encontrando que todos disminuían la cantidad de PgE2 en el grupo experimental y que el ibuprofen fue el medicamento que más disminuyó la PgE2.

Otro de los estudios realizados en animales es el de Saito y col en 1991¹⁷ quienes aplicaron una fuerza distal de 80 grs. en caninos superiores de 24 gatos hembra, por 12, 24 horas y 7 días. Doce gatos fueron inyectados con solución salina y 12 con 3 mg/kg peso de Indometacina. Por medio de inmunohistoquímica se observó que la administración de Indometacina disminuyó la intensidad de la tinción para la PgE.

Una de las posibles razones por las que en este estudio la PgE2 no se encontró disminuida en el

grupo experimental, pudo haber sido que al administrar un anti-inflamatorio específico de la COX-2, sólo se inhibieron las PgE2 de esta vía²⁰, mientras que las PgE2 de la vía de la COX-1 al no ser inhibidas, permanecieron en el sitio de la medición y por lo tanto, contribuyeron a que en el grupo experimental no hubiera la disminución esperada de este prostanoide.

Es importante enfatizar que las investigaciones de Kehoe¹³, Saito M.¹⁷ Grieve y col¹ y Uematsu y col²¹, solamente muestran tablas con promedios y no revelan el comportamiento individual. En este estudio se encontró gran variabilidad individual sobre todo en el comportamiento de los niveles de PgE2 en los diferentes tiempos que se evaluó. A pesar de que la curva promedio de la PgE2 del grupo experimental estuvo de acuerdo con lo reportado en la literatura (niveles iniciales bajos, que se incrementan hasta lograr su pico mas alto a las 48 horas)^{1,21}, el análisis de las curvas individuales muestran un comportamiento muy variable. En los niveles de IL-1 α en cambio, no hubo tanta variabilidad, sólo dos pacientes difieren de lo encontrado en el estudio de Grieve y col en 1994, en el cual el aumento en los niveles de IL-1 α después de aplicada una fuerza ortodóncica se da a las 24 horas.

Se podría especular, que a pesar del riguroso control del método de higiene oral, las razones por las cuales se dio este comportamiento tan variable, fueron hábitos traumáticos en higiene oral que no se manifiesten clínicamente, como el uso inadecuado de seda dental o la utilización de cepillos con cerdas duras o desgastadas que pueden potenciar la inflamación y liberación de los mediadores evaluados en este estudio. Esto puede relacionarse con lo encontrado por Breitenmoser y col en 1979²² quienes reportan que el cepillo de cerda irregular produce lesiones un 30% más extensas, en la encía adherida que otros tipos de cepillo. Danser y col en 1998²³ también evaluaron el efecto del tipo de cepillo y la fuerza de cepillado, concluyendo que la fuerza de cepillado no influye tanto sobre la lesión gingival, como el tipo de cepillo.

Se encontraron niveles basales muy altos de IL-1 α (13.060 \pm 1.060 pg/ml grupo control) y de PgE2 (84.088 \pm 87.960 pg/ml en el grupo control), comparado con los niveles basales de estos mediado-

res en fluido crevicular, reportados por Grieve y col en 1994¹ en un estudio en humanos utilizando una metodología similar a la del presente estudio. Los niveles basales encontrados por Grieve y col fueron de aproximadamente 2 a 4 pg/ml para la IL-1 α y de 60 a 75 pg/ml para la PgE2 y fueron tomados antes de colocar la aparatología ortodóncica. La primera muestra de fluido crevicular en el presente estudio se obtuvo a los cuarenta y cinco días de terminada la fase de alineación y nivelación con el objetivo de evitar que los mediadores químicos liberados en la fase aguda de la inflamación que ocurre durante el movimiento ortodóncico contaminara los resultados. La posible razón para que los niveles de PgE2 y de IL-1 α hayan sido mas altos de lo normal, pudo deberse a que aún cuando la aparatología ortodóncica estuviera inactiva, la inflamación, posiblemente de tipo crónico, estuviera aún presente en la hora cero de toma de la muestra. Feghali y Timothy en 1997²⁴ en sus artículo de revisión de literatura sobre citoquinas en inflamación aguda y crónica, reportan que citoquinas como la IL-1 está involucrada en la respuesta celular de la inflamación crónica, entre otras.

Con respecto a la IL-1 α y su interacción con la PgE2 durante el proceso inflamatorio, Saito y col en 1991 en un cultivo de fibroblastos de 4 pacientes, observaron un aumento significativo de PgE cuando se aplicó IL-1 Beta a la 4, 8 y 24 horas. Este efecto fue aún mayor al aplicar conjuntamente el stress, indometacina y la IL-1 α . Los hallazgos de este estudio sugieren que la IL-1 α es un estimulador de la producción de PgE y el mecanismo sugerido por los autores es el que la IL-1 α induce a una mayor producción de la enzima Ciclooxigenasa para sintetizar mas PgE¹⁷. Pero no es claro el mecanismo de acción de los anti-inflamatorios (Indometacina) sobre la IL-1 α , por lo que lo encontrado por Saito y col no tiene sustentación bibliográfica. Otro estudio, in vivo, que comprueba la estimulación que la IL-1 α ejerce sobre la PgE durante el movimiento ortodóncico, es el realizado por Grieve y col en 1994¹, en el cual se observó que el aumento de la IL-1 α a las 24 horas precedió el aumento de los niveles de PgE que ocurrió a las 48 horas después de la activación del aparato ortodóncico¹.

La prueba de correlación de Pearson entre los niveles de IL-1 α y de PgE2 arrojó un coeficiente de

correlación muy bajo ($r=0.054$), por lo que se podría especular que no hubo influencias entre la liberación de IL-1 α y PgE2 durante el proceso inflamatorio del movimiento hacia distal de los caninos superiores.

Cantidad de movimiento dentario: El movimiento dentario realizado fue la retracción de caninos superiores, que se inició después de 45 días de terminada la fase de alineación y nivelación, ejerciendo una fuerza de 5 onzas, con técnica friccional seleccionada de acuerdo con lo sugerido en varios estudios que trataron de establecer la fuerza adecuada para retraer caninos con técnica friccional.²⁵⁻²⁷

El valor promedio del movimiento dentario para los 10 dientes del grupo experimental fue de 1.98 ± 0.813 mm, el cual fue menor que el control 2.45 ± 0.22 mm, sin embargo no hubo una diferencia estadísticamente significativa entre estos dos valores ($p > 0.05$), lo cual sugiere que el Rofecoxib a dosis terapéuticas no tiene influencia significativa sobre el movimiento dentario. Esto concuerda con la hipótesis planteada.

Los AINES más evaluados con respecto a su efecto en el movimiento dentario han sido la Indometacina, Ibuprofén, Flurbiprofen, y aspirina, todos inhibidores de las PGs producidas por la vía de la Cicloxigenasa. La mayoría de los estudios han utilizado muestras pequeñas o se han hecho en animales^{1,7,12,15,29}. Estudios como el de Sandy y Harris y el de Wong y col en 1992¹⁵ observaron, que la administración de un AINES, flurbiprofén y ácido acetilsalicílico, respectivamente, no afectaron el movimiento dentario. Además Saito y col. en 1991²⁸ encontraron que la administración de Indometacina sólo inhibió la reabsorción ósea parcialmente y a dosis más altas, tampoco la inhibió.

Por el contrario lo reportado por Chumbley y Tuncay en 1986¹², Mohammed⁶ y col en 1989 y Kehoe y col en 1996¹³, en estudios hechos en animales como gatos, ratas y curies, a los cuales les administraron AINES como Indometacina, Ibuprofen y acetaminofen, encontrando que el movimiento dentario se disminuía a la mitad cuando se comparaban el grupo experimental con el control.

El único estudio en humanos que evalúa la cantidad de movimiento dentario bajo el efecto de la

Nabumetona, anti-inflamatorio selectivo de la COX2, fue el realizado por Moncada y col en el 2003, donde se observó que la diferencia del movimiento era estadísticamente significativa cuando se comparaba con el control, sin embargo la diferencia fue de solo 0.3 mm lo cual no es clínicamente significativo¹⁶.

En el presente estudio se observó gran variabilidad intra-individuo, debido al movimiento asimétrico de ambos caninos superiores, los cuales estaban utilizando el mismo sistema de retracción y con igual fuerza. Esto sugiere que no se debe utilizar un diente contralateral para comparar cantidad de movimiento dentario, debido a la gran variabilidad intra-individuo. Por otro lado, en todos los pacientes, el diente que mas se movió fue el canino superior derecho a excepción del paciente 3. Esto puede estar relacionado con los hábitos de masticación puesto que el lado por donde el paciente mastica con más frecuencia corresponde al lado donde mayor movimiento se dio. Lo cual fue corroborado por los pacientes que participaron en este estudio. No se encontraron estudios que soporten esta apreciación, por lo tanto, sería interesante retomar este hallazgo para futuras investigaciones.

Nivel de dolor: Se encontró que el nivel de dolor fue más bajo en el grupo experimental que en el grupo control durante las tres activaciones realizadas, sin embargo la diferencia no fue significativa. Las desviaciones estándar en el grupo experimental fueron mayores que en el grupo control, lo que sugiere una gran variabilidad individual, en la respuesta al Rofecoxib. Investigaciones como las de Ngan y col en 1994²⁹ y Moncada y col en 2001¹⁶, encontraron que dosis diarias de 650 Mg de aspirina y 400 Mg de Ibuprofeno y de 1000 Mg de Nabumetona, respectivamente, disminuían significativamente las molestias causadas por el tratamiento ortodóncico cuando se comparaban con el grupo control.

A pesar, que la metodología fue seguida rigurosamente, el tamaño de la muestra utilizada, no permite concluir de una forma categórica sobre las variables analizadas. Sin embargo, podría servir de comparación con los estudios publicados en la literatura que han medido PgE2, IL-1 α , movimiento dentario y dolor, debido a que también han utilizado muestras muy pequeñas.

Este estudio puede ser considerado como un estudio piloto que servirá como guía para investigaciones futuras que evalúen los efectos de un medicamento tipo AINES en pacientes con tratamiento ortodóncico. Lo más importante es utilizar un tamaño de muestra que permita obtener resultados confiables, teniendo en cuenta que de todas maneras la variabilidad individual siempre existirá en un estudio que se haga en humanos por la dificultad de controlar todas las variables que pueden afectar los resultados como: colaboración de los pacientes al tomar el medicamento o con la higiene, la influencia del ambiente al tomar la muestra y la contaminación del fluido crevicular, entre otras.

Referencias

1. Grieve W, Johnson G, Moore R, Reinhardt R, DuBois L, Prostaglandin E (PGE) and Interleukin-1Beta (IL-1B) levels in gingival crevicular fluid during human orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 1994;105:369-74.
2. Yamasaki K, Behavior of mast cells in periodontal ligament associated with experimental tooth movement in rats, *J Dent Res* 1982;61:1447-50.
3. Murrell E.F. et al. Vascular changes in the periodontal ligament after removal of orthodontic forces. *Am J Orthod Dentofac Orthop-DO* 1996;110:280-86.
4. Davidovitch Z, Nocolay O, Ngan P y Shanfeld, Neurotransmitters, citokines and the control of alveolar bone remodeling in orthodontics. *Dental Clin of North America* 1988;32:411-33.
5. Yamasaki K et al. Clinical application of prostaglandin E1 (PGE1) upon orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 1984;85:508-18.
6. Mohammed A, Tatakis D, Dziak R. Leukotrienes in orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 1989;95:231-7.
7. Sandy JR, Harris M. Prostaglandins and tooth movement. *Eur J Ortho* 1984;6:175-82
8. Shanfeld J, Jones J, Laster L y Davidovitch Z. Biochemical aspects of orthodontic tooth movement. I. Cyclic nucleotide and prostaglandin concentrations in tissues surrounding orthodontically treated teeth in vivo *Am J Orthod Dentofac Orthop* 1986;90:139-48.
9. Dziak R. Biochemical and molecular mediators of bone metabolism. *J. Periodontol* 1993;64(5):407-13.
10. Giunta D, Keller J, Nielsen FF, and Melsen B. Influence of indomethacin on bone turnover Related to Orthodontic Tooth Movement in Miniature Pigs. *Am J Orthod Dentofac Orthop Dentofac Orthop*.1995;108:361-66.
11. Baumrind S, Korn E, Boyd R. Apical root resorption in orthodontically treated adults. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 1996;110:311-20.
12. Chumbley BA, Tuncay OC. The effect of indomethacin (an aspirin-like drug) on the rate of orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofac Orthop Dentofac Orthop* 1986;77:312-14
13. Kehoe M, Cohen SM, Zarrinnia K, Cowan A. The effect of acetaminophen, ibuprofen, and misoprostol on prostaglandin E2 synthesis and the degree and rate of orthodontic Tooth Movement. *Angle Orthod*. 1996;5:339-49.
14. Yamasaki K. The role of Cyclic AMP, Calcium, and Prostaglandins in the induction of osteoclastic bone resorption associated with experimental tooth movement. *J Dent Res* 1983;62:877-81.
15. Wong A, Reynolds EC, and West VC. The Effect of Acetylsalicylic Acid on Orthodontic Tooth Movement en the Guinea Pig. *Am J Orthod Dentofac Orthop Dentofac Orthop*. 1992; 102:360-65.
16. Moncada C, Oberti G, Villa P, Vasseur O. Cambios Dentinopulpaes y reabsorción radicular durante movimientos ortodóncicos intrusivos bajo el efecto de la Nabumetona. Medellín, 2001. 153p [Tesis de grado] CES. Facultad de Odontología.
17. Saito M, Saito S, Ngan P, Shanfeld and Davidovitch Z. Interleukin 1 Beta and Prostaglandin E

- are Involved in the Response of Periodontal Cells to Mechanical Stress In Vivo and In Vitro. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 1991;99:229-40
18. Griffiths G. Formation, Recolection and significance of crevicular gingival fluid. *Periodontology* 2000. 2003;31:37-48.
19. Lotzof L, Fine H, Cisneros G. Canine retraction: A comparison of two preadjusted bracket systems. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 1996;110:191-6.
20. Vane J. R., Bakhle S. Y Botting R. M., Cyclooxygenases 1 and 2, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1998; 38:97-120.
21. Uematsu S y col. Interleukin (IL)-1B, IL-6, tumor necrosis factor alfa, epidermal growth factor and beta 2-microglobulin levels are elevated in gingival crevicular fluid during human orthodontic tooth movement. *J Dent Res* 1996;75:562-567.
22. Breitenmoser J, Mormann W, Muhlemann H. Damaging effects of toothbrush bristle end form on gingiva. *J Periodontol* 1979;50:212-6.
23. Danser M y col. Evaluation of the incidence of gingival abrasion as a result of toothbrushing. *J Clin Periodontol* 1998;25:701-6.
24. Feghali C, Wright T. Cytokines in acute and chronic inflammation. *Frontiers in Bioscience*, 1997; 2:12-26.
25. Reitan K. Some factors determining the evaluation of forces in orthodontics. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 1957;43:32-45.
26. Quinn R, Yoshikawa D. A reassessment of force magnitude in orthodontics. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 1985;88:252-60.
27. McLaughlin R, Bennett J. The transition from standard edgewise to preadjusted appliance system. *J Clin Orthod* 1989;23:142-53.
28. Saito S, Ngan y col, Involvement of PgE synthesis in the effect of intermittent pressure and Interleuki-1B on bone resorption, *J Dent Res.* 1991;70:27-33.
29. Ngan P, Wilson S, Shanfeld J y Amini H, The effect of ibuprofen on the level of discomfort in patients undergoing orthodontic treatment. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 1994;106:88-95.

Correspondencia

mariavac@hotmail.com

